Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med., Dr.med.dent. Ewald H a r n d t

ZAHNVERÄNDERUNGEN AM MILCHGEBISS ALS FOLGE EINES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM UND EINER TETRACYCLIN - MEDIKATION IM NEUGEBORENENALTER

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahn-medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Seeger
aus Eberswalde

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0031

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med., Dr.med.dent. Ewald H a r n d t

ZAHNVERÄNDERUNGEN AM MILCHGEBISS ALS FOLGE EINES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM UND EINER TETRACYCLIN - MEDIKATION IM NEUGEBORENENALTER

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahn-medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Seeger
aus Eberswalde

Dekan: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Professor Dr.med., Dr.med.dent. Ewald H a r n d t

Korreferent: Professor Dr.med. Christian S c h u l z e

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. Februar 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Literaturübersicht	6
Durch Tetracycline hervorgerufene Zahnveränderungen	
Zahnveränderungen anderer Genese	
Problemstellung	15
Eigene Untersuchungen	16
Klinische Methode	
Histologische Methode	
Kasuistik	
Auswertung der Ergebnisse	25
Klinischer Befund	
Histologischer Befund	
Diskussion	32
Zusammenfassung	40
Literaturverzeichnis	41

Pathologische Vorgänge während der praenatalen und postnatalen Entwicklungsperiode finden häufig ihren Ausdruck in Farb-, Form- und Strukturanomalien der Zähne. Zahnverfärbungen, hervorgerufen durch Bilirubineinlagerungen, bei Amelogenesis imperfecta und Haematoporphyrie sind bekannt; in den letzten Jahren neu hinzugekommen sind Zahnpigmentierungen als Folge einer Tetracyclin-Medikation.

Für das Auftreten von Schmelzhypoplasien können Rubeola und Syphilis der Mutter, Frühgeburt, Kernikterus und zerebrale Lähmungen, Amelogenesis imperfecta und angeborene Allergien, Vitaminmangel und Stoffwechselstörungen in Frage kommen. Ob das Tetracyclin ebenfalls als Ursache für Dysplasien anzusehen ist, bleibt umstritten.

In vorliegender Arbeit wird untersucht, welche Veränderungen nach einem überstandenen Morbus haemolyticus neonatorum am kindlichen Gebiß auftreten. Solche Veränderungen können einerseits durch die post partum einsetzende Bilirubinanschoppung, andererseits durch die gleichzeitige Tetracyclin-Medikation entstehen, da dieses Medikament als Infektprophylaxe gegeben wird.

Literaturübersicht

Durch Tetracycline hervorgerufene Zahnveränderungen

Die Antibiotica der Tetracyclinreihe Tetracyclin (TC), Oxytetracyclin (OTC) und Chlortetracyclin (CTC) sind gelb und fluoreszieren im ultravioletten Licht goldgelb. Seit Anfang der fünfziger Jahre im Handel, wurden sie ihrer Wirksamkeit und guten Verträglichkeit wegen bei Infektionskrankheiten, besonders wenn Erregerresistenz gegenüber anderen Antibioticis vorlag, angewendet.

So wurden auch Neugeborene und junge Säuglinge bei gegebener Indikation mit diesen Präparaten behandelt. Außer den bekannten Nebenwirkungen (Überwucherung der physiologischen Darmflora durch fremde Erreger, Enterocolitiden) gab es keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Organismus junger Individuen.

1957 berichteten FILIPPI und MELA.(zit.BRAZDA (19)) über Skelettanomalien bei Ratten nach prolongierter Anwendung von Tetracyclinen. 1958 zeigten BEVELANDER's Tierversuche an Trächtigen Ratten und Hühnerembryonen, in deren Eidotterbeutel Tetracycline injiziert wurden, daß der Mineralisationsprozeß der Knochen verzögert oder gehemmt wurde. Auch MALEK (1960) bestätigte die unerwünschte Nebenwirkung hoher Tetracyclindosen auf die Knochen von Hühnerembryonen. 1954 wurde von CHARLES (21) nachgewiesen, daß Tetracycline diaplazentar in den fetalen Organismus übertreten und sich am Skelett unter ultravioletter Beleuchtung als goldgelbe Fluoreszenz nachweisen ließen ((COHLAN et al. (22)). Bei einer einzigen Höchstdosis stellte MALEK (77) neben der intensiven Fluoreszenz auch Knochenveränderungen als Folge gestörter Calciumeinlagerungen beim menschlichen Embryo fest.

Weiter wurde von BEVELANDER et al. (12) in einem Fall eine Wachstumshemmung beobachtet: Nach zehntägiger, hochdosierter Tetracyclintherapie blieb das Längenwachstum eines männlichen Neugeborenen um 40 % gegenüber der Norm zurück, jedoch wurde der Unterschied nach Absetzen des Medikamentes bald wieder ausgeglichen. Die Knochen zeigten mikroskopisch Periostverdickungen, Reduktion der Trabeculae, Verzögerung der Knorpelbildung und Hypomineralisation. - Ähnliche Beobachtungen bestätigten COHLAN et al. (23): Bei 37 Frühgeburten, die verschieden hohe Tetracyclindosen erhalten hatten, wurde bei röntgenologischer Untersuchung der Fibula ein Wachstumsrückstand von ebenfalls 40 % bei allen Kindern festgestellt, der sich auch hier als reversibel erwies. Diese Veränderungen und besonders die gelbe Fluoreszenz ließen sich nur im heranreifenden Knochengewebe feststellen.

Die ersten Berichte über die Einlagerung von Tetracyclinen in Knochen und Zähnen und deren V e r f ä r b u n g kamen 1956 von ANDRE (2). Es folgte eine große Anzahl weiterer Arbeiten, die sowohl im Tierversuch als auch bei Kindern ähnliche Feststellungen enthielten.

Von 50 Kindern, die jahrelang mit Tetracyclinen, vor allem mit Chlortetracyclin und Oxytetracyclin behandelt wurden, wurden bei 40 Kindern verfärbte Zähne gefunden. (SHWACHMAN et al. (107) ZEGARELLI et al. (130) beobachteten bei Kindern mit cystischer Pankreasfibrose, daß von 52 untersuchten Gebissen 38 extreme Verfärbungen (von bräunlich bis grauschwarz) nicht nur an Milchzähnen, sondern auch an den bleibenden Zähnen aufwiesen. Bei einer anderen Serie (131, 132) wurden bei 24 von 41 Kindern Verfärbungen beobachtet.

Nach WALLMAN und HILTON (119) wurden in den ersten Lebenswochen Tetracycline bei verschiedener Indikation gegeben und bei 50 kontrollierten Kindern 46 mit gelben bis bräunlichen Zahnverfärbungen gefunden. KIENITZ' umfang-

reiche Untersuchungen zeigten, daß von 124 tetracyclinbehandelten Kindern 72 Verfärbungen hatten (56). WITKOP und WOLF (129) beschrieben ebenfalls gelbe Verfärbungen der Zähne und goldgelbe Fluoreszenz bei 17 Kindern; KVAAL (70) bei 14 Kindern. Weitere Fallberichte kamen von GRON und JOHANNESSEN (40), WEYMAN und PORTEOUS (126, 127, 128), DAVIES et al. (24), DE VEBER (116), BEVELANDER (13), RENDLE-SHORT (96), HAKALA (41), KEIL (56) u.a.

In Tabelle I wird die Anzahl der untersuchten Kinder den gefundenen Zahnverfärbungen gegenübergestellt:

Untersucher	Anzahl der untersuchten Kinder	Anzahl der gefundenen Verfärbungen
SHWACHMAN et al.	50	40
WALLMAN und HILTON	50	46
WEYMAN und PORTEOUS	9	9
	37	37
KIENITZ	124	72
ZEGARELLI et al.	52	38
	41	24
WITKOP und WOLF	50	46

Durch Tetracycline gelb verfärbte Zähne und deren goldgelbe Fluoreszenz sind auch im Tierversuch an Hunden und Ratten gefunden und zum Teil sehr ausführlich beschrieben worden:

ANDRE (2), MILCH et al. (83, 84), BOIKO (15), BEVELANDER et al. (8, 9, 10, 11), BOYNE und MILLER (17), GRON und JOHANNESSEN (40), HARCOURT et al. (42), LAUNCHBURY (73), MALEK (77), OWEN (89), BOYNE und KRÜGER (18), ANTALOVSKA (3), MAJCHERCZYK und SCYMANSKA (76).

Sämtliche Autoren bringen die gelbliche Farbabänderung der Zähne mit der Einnahme von Tetracyclinen in Zusammenhang, wobei von vielen der "Fluoreszenztest" zur Differentialdiagnose gegenüber Verfärbungen anderer Genese angegeben wurde: Unter ultraviolettem Licht fluoreszieren die verfärbten Zähne goldgelb; normale Zähne zeigen eine weißbläuliche Eigenfluoreszenz !

Mikroskopische Untersuchungen tetracyclinverfärbter Zähne zeigten die Einlagerungen in Form von Streifen sehr deutlich durch ihre gelbe Farbe und goldgelbe Fluoreszenz. Demnach wurden je nach Anzahl der Dosen die entsprechende Anzahl gelber Linien parallel zur Schmelz-Dentin-Grenze im Dentin (im normalen und ultravioletten Licht) gesehen (HARCOURT, WITKOP u.a.). Während OWEN an Hundezähnen, DAVIS et al. und WALLMAN an menschlichen Zähnen das Pigment sowohl (diffus) im Schmelz als auch (streifenförmig) im Dentin beobachten, konnten GRON und JOHANNESSEN, HARCOURT, JOHNSON und STOREY, ATKINSON und HARCOURT, WITKOP und WOLF das Gleiche nur im Dentin nachweisen. Nach diesen Untersuchungen erfolgte die Einlagerung von Tetracyclinen nur in das Gewebe, das zum Zeitpunkt der Anwendung gerade verkalkt wurde.

ATKINSON und HARCOURT (4) haben die Ablagerung des Tetracyclins im menschlichen Dentin fluoreszenzmikroskopisch näher untersucht: Sie beobachteten, daß in den fluoreszierenden Bändern die Außenlinie der Calcosphäriten durch einen fluoreszierenden Ring gekennzeichnet war; unter starker Vergrößerung waren in und neben diesen Gebieten zahlreiche Dentinkanälchen zu sehen, in denen die Peritubulärzonen als breite gelbe Ringe um einen zentralen dunklen Punkt fluoreszierten. In der Peripherie eines Bandes war die Fluoreszenz ganz auf die Peritubulärzone beschränkt und wurde nicht in der Matrix entdeckt (KEIL).

Zu der Frage, in welcher Form das Tetracyclin im Organismus gebunden wird, haben mehrere Autoren Stellung genommen: BEVELANDER (8), WALLMAN und HILTON (119), WITKOP

und WOLF (129) und HILTON (52) vertraten die Ansicht, es sei in Form eines Tetracyclin-Calcium-Ortho-Phosphat-Komplexes gebunden. MILCH et al. (84) hielten die Fluoreszenz als Beweis dafür, daß das Tetracyclin chemisch unverändert geblieben sei. Ein gewöhnlicher Komplex von Kationen mit einem Molekül Tetracyclin schied nach Ansicht der Autoren aus; denn kalzifizierter Knorpel mit hohem Anteil an Calcium fängt kein Tetracyclin ab (FROST (34)), wohl aber rachitischer Knochen (MALEK (77)) und entkalkter Knochen (BOIKO (15)). MILCH et al. hielten die organische Matrix, den TC-Kern und Calcium für eine mögliche Verbindung. Diese Ansicht teilten KELLY und BUYSKE (57), BUYSKE et al. (20), GRON und JOHANNESSEN (40), HARCOURT et al. (42), DAVIES, LITTLE und AHERNE (24), COHLAN et al. (23) und KVAAL (70).

ALBERT und REES (1) zeigten bei in vitro Versuchen u.a. die starke Affinität der Tetracycline zu polyvalenten Kationen. KOHN (62) hielt divalente Kationen für ein mögliches Bindeglied zwischen Tetracyclin und Makromolekülen wie Desoxyribonukleinsäure, während aufgrund ausgedehnter in vivo und in vitro Versuche von URIST und IBSEN (115) eine Anlagerung von Tetracyclin an das Apatit in Anwesenheit von Collagenen und Polysacchariden angenommen wurde. LIKINS und PAKIS (75) kamen im Tierversuch mit markiertem Calcium zu dem Schluß, daß die Tetracycline keinen Einfluß auf die Aufnahme von Calcium weder im Knochen noch in den Zähnen hätten.

Die experimentelle Anwendung der Tetracycline als Vitalfluorochrome wurde in der Onkologie zum Nachweis maligner Tumoren versucht (RALL et al. (94), MC LEAY und WALSKE (74), SANDLOW und NECHELES (102), SCHLEGEL und UTTERMARK (103)) und zur Kontrolle bei Knochenregenerationen (BOYNE und KRUGER (18)) und Knochenimplantaten (DELEU (25)) benutzt.

Im Zusammenhang mit den tetracyclinbedingten Zahnverfärbungen sind auch vermehrt Mineralisationsstörungen in Form

von Schmelzhypoplasien beobachtet und beschrieben worden (WALLMAN und HILTON, KVAAL).

ROLLE et al. stellten im Tierversuch fest, daß höhere Dosen Tetracyclin für die Dauer ihrer Einwirkung teilweise oder völlig die Mineralisation von Schmelz und Dentin hemmen können.

In dem Bericht von WITKOP und WOLF zeigten alle Kinder mit verfärbten Zähnen Hypoplasien; bei WALLMAN und HILTON sind es von 46 Kindern die Hälfte und bei KIENITZ etwa 12 %. Die Defekte umfassen ein teilweises oder völliges Fehlen des Schmelzes an den okklusalen Flächen der Milchmolaren, den Eckzahnspitzen und (selten) am mittleren oder gingivalen Drittel der Incisivi.

Mikroskopisch bemerkten ATKINSON und HARCOURT (4) eine größere Anzahl von Globularräumen, die nach Ansicht von HARCOURT, JOHNSON und STOREY wenig Beziehungen zu den gelben Linien haben und eher als eine lokale Erscheinung einer Systemerkrankung zu werten seien.

WALLMAN und HILTON hielten die Schmelzhypoplasien für die Folge einer Tetracyclinmedikation zur Zeit der Zahnentwicklung; STOREY (111) und WITKOP und WOLF machten hohe Dosen für die Schmelzdefekte verantwortlich. MILLER (85), RUSHTON und STEWART (110) geben zu bedenken, daß auch Frühgeburten und Unstimmigkeiten zur Zeit der Geburt als Ursache für ähnliche Defekte anzusehen seien.

Angaben über die Höhe der Dosis, Dauer der Anwendung und schließlich über welches Medikament (TC, OTC, CTC) und die Applikationsart sind spärlich. WALLMAN und HILTON haben nach Anwendung von Oxytetracyclin kaum Gelbfärbung und Hypoplasien beobachtet: In der ersten Serie von acht Kindern war eines und in der zweiten Serie von 21 Kindern waren zwei von den bekannten Veränderungen betroffen, obgleich höhere Dosen als beim Tetracyclin üblich gegeben wurden. - Über Nebenwirkungen des Demethylchlortetracyclins (Erythromycin) in

Form von Lichtüberempfindlichkeit, Lösen der Fingernägel und Verfärbungen der Nägel und Zähne nach mehrmaliger, hochdosierter Anwendung berichtete DE VEBER (116). Sämtliche Erscheinungen bildeten sich nach Absetzen des Medikamentes zurück.

Farbveränderungen im Laufe der Zeit (von zitronengelb nach braun) sind von WALLMAN und HILTON, WITKOP und WOLF, DE VEBER, KIENITZ und ANTALOVSKA (Hundeversuch) bemerkt worden; die Fluoreszenz nahm ab.

Verminderte Kariesaktivität wurde im Rattenversuch nach Tetracyclingaben bei cariogener Kost von LARSON und ZIPKIN (72) und ZIPKIN et al. (133, 134) festgestellt. HARRIS (46) hielt das Tetracyclin ebenfalls (unter Laborbedingungen) für ein anticariogenes Agens.

In letzter Zeit sind Zahnverfärbungen am Milchgebiß bekannt geworden, die darauf zurückzuführen sind, daß die Mütter dieser Kinder während der letzten Schwangerschaftswochen Tetracycline erhalten hatten (HARCOURT (42), RENDLE-SHORT (96), KUTSCHER et al. (69), DOUGLAS (27), SWALLOW (112) und KVAAL (70).

Zahnveränderungen anderer Genese

Neben Z a h n v e r f ä r b u n g e n durch Erkrankung der Pulpa, durch Füllungen, Beläge, durch Dentinogenesis imperfecta oder Haematoporphyrie wurden auch solche nach überstandener fetaler Erythroblastose (BOYLE und DINNERMANN (14), MILLER (85), TANK (113), WEYERS (123), MARSHLAND und GERRARD (78)) beobachtet.

Untersuchungen größeren Umfanges wurden 1952 von KÖLBL und ROSENKRANZ (63) an 26 Kindern durchgeführt, die nach dem dritten Tag post partum Austauschtransfusionen erhielten und alle grünlich verfärbte Zähne zeigten. Beide Autoren betonen

jedoch, daß bei rechtzeitig eingeleiteter Behandlung Zahnverfärbungen verhindert werden könnten.

RITTER (98) und HERRMANN (50) beobachteten bei 68 von 102 Kindern Farbabänderungen von grün über gelb bis schwarz; MILLER und FORRESTER (88) fanden in der ersten Serie unter 13 Kindern eines und in der zweiten Serie unter 45 Kindern sieben mit grünlich tingierten Zähnen.

Bei ausgedehnten Nachuntersuchungen wurden vorwiegend gelbe, an den Incisivi auftretende Pigmentierungen bei 40 von 82 Kindern gefunden; bei 30 Kindern wurden außerdem meist ausgedehnte, generalisierte S c h m e l z h y p o p l a s i e n an der inzisalen oder okklusalen Hälfte der Zahnkronen festgestellt (GÖTZ (38)).

Nach WEYERS (124) ist als nahezu konstanter Befund eine eigentümliche Höckerbildung an den Eckzähnen, die bei deutlicher Ausprägung von einer zirkulären Schnürfurche begleitet ist (FORRESTER und MILLER), zu erheben und wurde von ihm als "signum canii" (125) bezeichnet. Mineralisationsstörungen in Form kreidiger Flecken an Frontzähnen und Hypoplasien im Seitenzahnbereich wurden nach histologischer Differenzierung als "segmental angeordnete Störungen einer umschriebenen Bildungsperiode" und die postnatal entstandenen Pigmentierungen, die als grüne Streifen im Dentin auftreten, als "interessanter Beitrag zur Frage der Korrelation zwischen Stoffwechsel und Zahnsystem" angesehen (WEYERS).

Auch KÖLBL und ROSENKRANZ fanden bei ihren Nachuntersuchungen an Erythroblastosekindern neben den grünlich verfärbten Zähnen ebenso häufig Schmelzhypoplasien, ein Befund, der auch von anderen Autoren beschrieben wurde: GIBSON und CONCHIE (37), BALLOWITZ (6), WALLMAN und HILTON (119).

In Tabelle II sind einige größere Nachuntersuchungen über die Häufigkeit von Schmelzhypoplasien am Milchgebiß bei Kindern mit überstandener fetaler Erythroblastose zusammengestellt:

Untersucher	Anzahl der untersuchten Kinder	Anzahl der gef. Schmelzhypoplasien
KÖLBL und ROSENKRANZ	26	26
GRAHNEN und LARSSON	23	22
RITTER	34	7
FORRESTER und MILLER	13	13
	45	16
VIA und CHURCHILL	312	219
GÖTZ	82	30
HERRMANN	102	29

Die Frequenz generalisierter Hypoplasien an Milchzähnen nach schweren Krankheiten im Neugeborenenalter und besonders bei Frühgeburten wurde in einer Vielzahl von Arbeiten bedeutend höher gegenüber der Norm angegeben: STEIN (109), KRONFELD und SCHOUR (67), EULER (30), FORRESTER und MILLER (33), GRAHNEN und LARSSON (39), KRESHOVER et al. (65), HERRMANN (48), MILLER und FORRESTER (88), VIA und CHURCHILL (117), WEGNER (121), ROSENZWEIG und SAHAR (99), GIBSON und CONCHIE (37) u.a.

WEGNER (122) beobachtete bei 169 Frühgeburten in 122 Fällen Schmelzfehler und bei 147 Kindern raschen kariösen Zerfall. Eine verminderte Kariesresistenz an Zähnen mit Strukturanomalien verschiedenster Genese ist bekannt (HARNDT (45)) und wurde von einigen Autoren bestätigt (Stein (109), KRONFELD (67), RING (97), ROSENZWEIG und SAHAR (99) u.a.).

Auffallend dagegen sind die Ergebnisse verschiedener Untersucher, die an den hypoplastischen Zähnen von Kindern mit überstandener Erythroblastose kariöse Defekte überhaupt nicht (KÖLBL und ROSENKRANZ), nur in geringem Maße (RITTER, GÖTZ) oder keinen Unterschied zu Kontrollkindern feststellen konnten. (GRAHNEN und LARSSON (39))

Anhand des Schrifttums lassen sich also zwei verschiedene Ursachen für sehr ähnliche Zahnverfärbungen und Strukturanomalien am Milchgebiß herausstellen:

1. Tetracycline können eine Gelbfärbung der Zähne bewirken, wenn sie zur Zeit der Zahnentwicklung appliziert werden. - Die neben den Verfärbungen häufig beobachteten Schmelzhypoplasien werden von einigen Autoren als Folge hoher Tetracyclinmedikation, von anderen eher als Folge der Krankheit an sich angesehen.

2. Ebenfalls gelbe, häufig grüngelbe Zahnpigmentierungen können auch nach einem Morbus haemolyticus neonatorum durch Bilirubineinlagerungen entstehen.- Die hierbei gehäuft auftretenden Schmelzhypoplasien werden als Folge perinataler Stoffwechselstörungen gewertet.

Problemstellung

Die eigenen Untersuchungen betrafen Kinder, die einen Morbus haemolyticus neonatorum überstanden und Tetracycline im Neugeborenenalter erhalten hatten. Inwieweit nun das Medikament oder die Erkrankung oder beides als Ursache für Zahnverfärbungen und Schmelzdysplasien in Frage kommt, wurde untersucht.

Eigene Untersuchungen

Bei Kindern der Jahrgänge 1957 - 1961 mit überstandenem Morbus haemolyticus neonatorum wurden aufgrund routinemäßiger Nachuntersuchungen an der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik Berlin Verfärbungen und Hypoplasien am Milchgebiß festgestellt. Davon erschienen 28 Kinder zur Nachuntersuchung.

Den Krankenblättern aller untersuchten Kinder wurden folgende Daten entnommen und den eigenen Untersuchungen vorangestellt:

1. Name und Geburtsdatum
2. Geburtsgewicht
3. Diagnose
4. Höchste Bilirubinwerte im Serum (mg%)
5. Austauschtransfusionen
6. a) Applikationsart des "Achromycin"
   b) Höhe der täglichen Dosis
   c) Dauer der Medikation

Klinische Methode

Bei 28 Kindern im Alter zwischen 2 Jahren und 6 Jahren und 8 Monaten wurden Zahnveränderungen (Verfärbungen und Hypoplasien) auf Sitz und Ausdehnung hin untersucht. Zur Bestimmung der Verfärbungen wurde eine Siemens Farbprüfleuchte Type CL 20, bestückt mit einer Osram-Xenon-Hochdrucklampe XBO (150 Watt), verwendet.

Zum sogenannten "Fluoreszenztest" diente eine UV - Analysenlampe der Firma Hanau mit einer Wellenlänge von maximal 348 mm. Eine Anheizzeit von 10 bis 15 Minuten muß

beachtet werden. Ungenügende Adaption des Untersuchers und Zahnbeläge beim Patienten können die Intensität der Fluoreszenz ebenfalls beeinträchtigen.

Farbfotografien und Röntgenaufnahmen wurden auf übliche Art angefertigt.

Der Gang der Untersuchung war folgender:

I. Alter zur Zeit der Untersuchung

II. Zahnschema

III. Verfärbungen
- a) Lokalisation
- b) Ausdehnung
  (mittl., inzisales, gingivales Drittel)
- c) Qualität
- d) Intensität

IV. Hypoplasien
- a) Lokalisation
- b) Ausdehnung
- c) Form
  (generalisierte Hypoplasien, Einzeldefekte)

V. Kariesbefall

VI. Fluoreszenz
- a) Lokalisation
- b) Qualität
- c) Intensität

VII. Röntgenbefund

Zur allgemeinen Anamnese wurden die Eltern nach der ersten Dentition, nach schweren Allgemeinerkrankungen im Säuglingsalter, lokalen Traumen im Frontzahngebiet und nach Farbabänderungen der Zähne im Laufe der Zeit gefragt.

Histologische Methode

Von vier ausgefallenen unteren Milchschneidezähnen normal geborener Kinder wurden nicht entkalkte (EGER et al. (29)) Schliffe von etwa 20 my angefertigt und im Lichtmikroskop (Ultraphot) und Fluoreszenzmikroskop (Photomikroskop ZEISS) untersucht. Für die Fluoreszenzfotografien wurde folgende Filterkombination verwendet:

Erregerfilter: III = UG 5 und Sperrfilter: 47/-65.

Kasuistik

Patient: M.W.

Die Patientin wurde am 21.4.1959 mit einem Geburtsgewicht von 2 900 g vorzeitig geboren. Bei bestehender Erythroblastose mit Bilirubinwerten von 30 mg% wurde am ersten Lebenstag eine Austauschtransfusion vorgenommen. Während der 14-tägigen Behandlung sind insgesamt 800 mg Tetracyclin "Achromycin" per os und 150 mg intramuskulär gegeben worden.

Bei dem 5 1/2-jährigen Mädchen wurden extrem dunkle gelb-braune Verfärbungen an allen Milchzähnen beobachtet, während die bleibenden Zähne (untere mittlere Incisivi) nicht davon betroffen sind. Die Verfärbungen umfassen das mittlere Drittel der seitlichen Schneidezähne (wobei sie zur Incisalkante diffus auslaufen), die Eckzahnspitzen und das okklusale Drittel der ersten Milchmolaren.

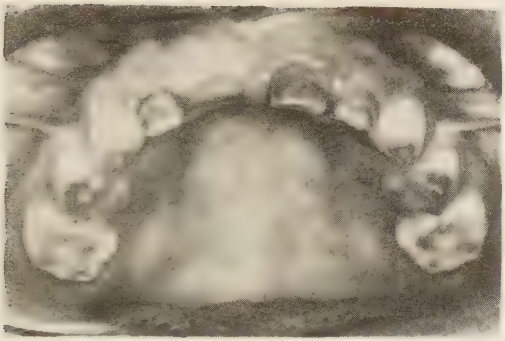


Bild 1

Schmelzhypoplasien in Form teilweiser oder völliger Aplasien entsprechen dem Sitz der Verfärbungen: Den Okklusalflächen aller Milchmolaren und Eckzahnspitzen fehlt der normale Schmelzüberzug; die gingivalwärts gelegenen Zahnanteile erscheinen in Farbe und Struktur normal. An den unteren seitlichen Schneidezähnen zeigt sich die Hypoplasie als seichte Furche, dementsprechend ist dort die Intensität der Farbe gegenüber den Frontzähnen im Oberkiefer stärker.

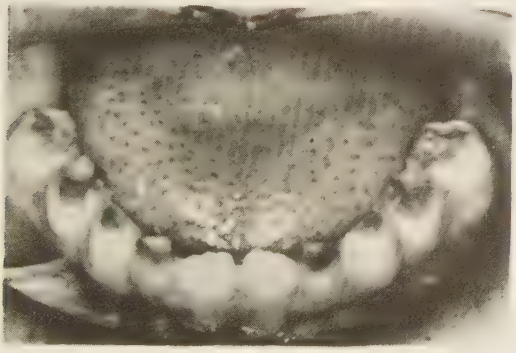


Bild 2

Die von der Hypoplasie betroffenen Areale erweisen sich als äußerst hart; das Gebiß ist kariesfrei.

Die Verfärbungen haben ihren Sitz an den Zahnabschnitten, die zur Zeit der Geburt, zum Zeitpunkt der Erkrankung und Tetracyclin-Medikation, in Bildung waren.

Sitz und Ausdehnung der Schmelzhypoplasien lassen auf hauptsächlich intrauterin wirkende Schädigungen schließen.

Die Zähne fluoreszieren unter ultravioletter Beleuchtung entsprechend dem Sitz der Verfärbungen goldgelb, während die übrigen unveränderten Gebiete die normale weiß-bläuliche Eigenfluoreszenz zeigen. An den Eckzähnen und Molaren reicht die gelbe Fluoreszenz über die im gewöhnlichen Licht beobachteten Verfärbungen hinaus.

Im Röntgenbild sind die hypomineralisierten Zonen gegenüber den normal verkalkten Kronen der bleibenden Zähne gut sichtbar (Bild 3 und Bild 4).

Bild 3

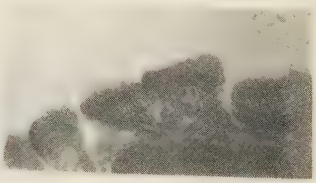


Bild 4

Patient: A.L.

Wegen einer im 7. Schwangerschaftsmonat drohenden Frühgeburt erhielt die Mutter an fünf aufeinander folgenden Tagen je 100 mg Tetracyclin. Der Junge wurde am 12.5.1959 mit einem Gewicht von 4 120 g geboren, erhielt bei be-

stehender Erythroblastose (Bilirubin im Serum über 30 mg%) drei Austauschtransfusionen und vom 2. bis zum 10. Lebenstag insgesamt 775 mg "Achromycin".

Nach Angaben der Mutter seien die Zähne des Kindes nach dem Durchbruch auffallend gelb gewesen und im Laufe der Zeit heller geworden.

Die bei dem 5 1/2-jährigen Jungen gefundenen graugelben Verfärbungen im Frontzahngebiet stellen in ihrer Intensität und Qualität den häufigsten Befund dar (Bild 5). Die Incisivi sind in toto verfärbt.

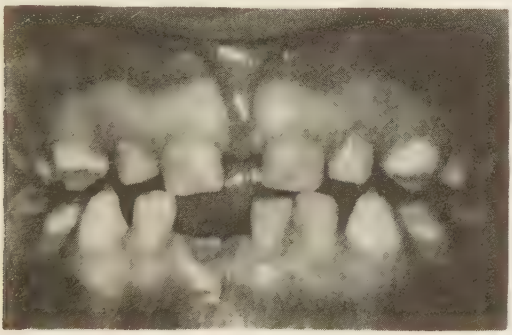


Bild 5

Auffallend sind hier die ausgedehnten Hypoplasien an Eckzähnen und Molaren (der Übergang zu den normal gebildeten Schmelzanteilen ist scharfkantig) und Hypomineralisationen in Form kreidig weißer Flecken an den Inzisalkanten sowie vereinzelte rundliche Schmelzdefekte verschiedener Größe an den Labialflächen der Incisivi (Bild 6 und Bild 7).

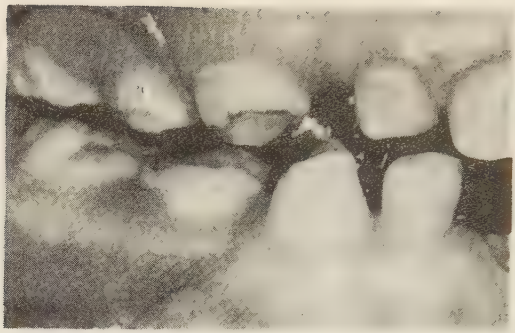


Bild 6

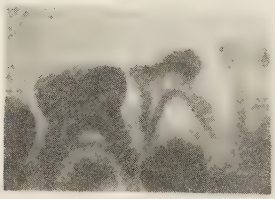


Bild 7

Die Lokalisation der gelben Fluoreszenz entspricht der totalen Pigmentierung an den Incisivi, reicht jedoch an den Eckzähnen und Molaren bis in halbe Kronenhöhe.

Die zweiten Molaren zeigen okklusal kariöse Defekte, in deren Bereich einschließlich der Ränder keinerlei Fluoreszenz zu sehen ist.

Patient: M.L.

Der Junge wurde am 13.7.1960 mit einem Gewicht von 1 850 g geboren und erhielt bei bestehender Frühgeborenen-Hyperbilirubinämie (24,2 mg% Bilirubin im Serum) am 5. Tag

eine Austauschtransfusion. Während der zehntägigen Behandlungsdauer wurden 520 mg "Achromycin" gegeben.

Nach Angaben der Mutter sollen die Frontzähne an den Schneiden dunkler geworden sein.

Die kräftig gelb-braunen Verfärbungen am Milchgebiß des 4-jährigen Jungen erstrecken sich bei den Incisivi auf das mittlere und inzisale Kronendrittel; die gingival gelegenen Anteile sind gelb (Bild 8). An Eckzähnen und

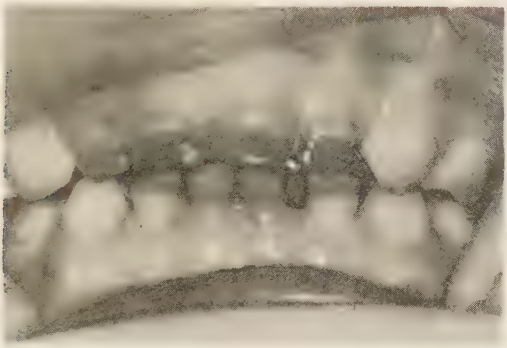


Bild 8

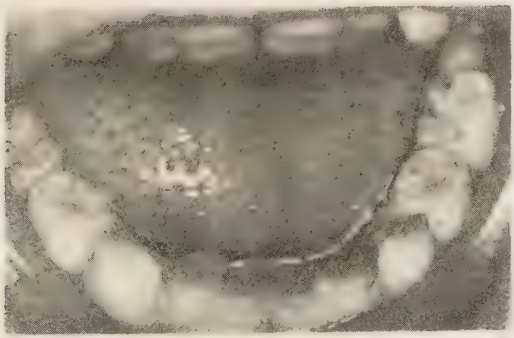


Bild 9

Molaren treten gelbe Pigmentierungen schwach sichtbar bis in halbe Kronenhöhe und deutlich feststellbar innerhalb der hier nur auf Eckzahnspitzen und einige Molarenhöcker beschränkten Hypoplasien auf (Bild 9). Die Schneidekanten aller Incisivi erscheinen dünner als normal

Leuchtend gelbe Fluoreszenz wurde im Bereich der braun tingierten Schneidezähne und bis in halbe Kronenhöhe an Eckzähnen und Molaren, horizontal scharf begrenzt zur normalen Eigenfluoreszenz, beobachtet.

Das Gebiß ist kariesfrei.

Auswertung der Ergebnisse

Klinischer Befund

Von 28 Kindern, die nachuntersucht werden konnten, hatten 23 Kinder einen Morbus haemolyticus neonatorum und 5 Kinder eine Frühgeborenen-Hyperbilirubinämie überstanden.

14 der Erythroblastosekinder waren Mädchen, darunter 5 Frühgeburten, und 9 Knaben (1 Frühgeburt), alle im Alter zwischen 4 Jahren, 8 Monaten und 6 Jahren, 8 Monaten. Alle 23 Kinder hatten am ersten Lebenstag eine Blutaustauschtransfusion bei unterschiedlich hohen Bilirubinwerten im Serum erhalten. Zu den leichteren Fällen zählten Kinder mit Werten bis etwa 9 mg%, zu den mittleren Fällen mit Werten bis ungefähr 14 mg% und zu den schweren Fällen mit Werten bis über 30 mg%.

Bei einer durchschnittlichen Medikationsdauer von 7,32 Tagen wurden (allgemein in den ersten beiden Lebenstagen) je 50 mg "Achromycin" intramuskulär und in den folgenden Tagen durchschnittlich 20 - 30 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt in vier Einzeldosen, täglich peroral appliziert.

5 Jungen, zur Zeit der Nachuntersuchung zwischen 4 Jahren, 5 Monaten und 2 Jahren alt, hatten eine Frühgeborenen-Hyperbilirubinämie überstanden; sie wurden zwischen dem 5. und 8. Lebenstag bei hohen Bilirubinwerten (18-24 mg%) austauschtransfundiert, bei gleicher Applikationsart und Höhe der Dosis.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht bei Normalgeborenen betrug 3 500 g und bei Frühgeburten 2 200 g.

Zahnveränderungen in Form von Verfärbungen und Hypoplasien wurden am Milchgebiß aller untersuchten Kinder beobachtet.

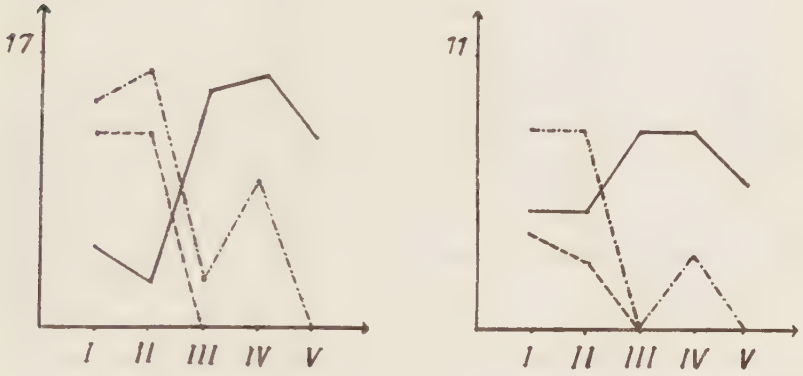
Die V e r f ä r b u n g e n treten generalisiert an allen Milchzähnen auf. Sie sind an Eckzähnen und Molaren im Bereich der Hypoplasien kräftig gelb, selten bräunlichgelb und zeigen sich an den Schneidezähnen in weiteren gelb-grauen und gelb-braunen Farbnuancen. Selbst bei schwacher Ausprägung unterscheiden sich die gefundenen Farbabänderungen noch deutlich von der hellen Farbe normaler Milchzähne. Die Gelbtöne dominieren; besonders intensiv treten sie bei jüngeren Kindern auf, während die älteren Kinder vorwiegend grau-gelb verfärbte Zähne zeigen.

Qualität und Intensität der gefundenen Zahnverfärbungen werden in folgender Tabelle, aufgeteilt in zwei Altersgruppen, dargestellt:

Farbqualität	Farbintensität			
	schwach	stark	schwach	stark
	(2J. - 4J.5M.)		(4J.8M.-6J.8M.)	
gelb	-	2	3	2
grau - gelb	-	-	8	5
braun - gelb	-	2	-	1
gelb - braun	-	1	-	1
gelb - grau	-	-	1	1

Eine Abhängigkeit zwischen der Intensität oder Qualität der Farbabänderungen und der Höhe der "Achromycin"-Dosis oder der Dauer der Medikation konnte nicht einwandfrei festgestellt werden. Sitz und Ausdehnung der Verfärbungen sind bei den einzelnen Zahngruppen unterschiedlich: Generell sind die Incisivi am mittleren Kronendrittel und die Eckzähne und Molaren an Spitzen und Okklusalflächen am häufigsten tingiert. Hinsichtlich der Lokalisation bestehen bei Normalgeburten und Frühgeburten Unterschiede.

Die graphischen Darstellungen zeigen die Verteilung der Verfärbungen auf die einzelnen Zahngruppen des Milchgebisses und ihren unterschiedlichen Sitz (inzisales, mittleres und gingivales Drittel) an den Zahnkronen bei 17 Normalgeburten und 11 Frühgeburten.



——— inzisales Drittel
—·—·— mittleres Drittel
– – – – gingivales Drittel

Danach sind bei termingerecht geborenen Kindern gegenüber den Frühgeburten weniger die Inzisalkanten, dagegen häufiger die gingivalen Anteile der Incisivi und die mittleren Drittel der ersten Molaren von den Verfärbungen betroffen.

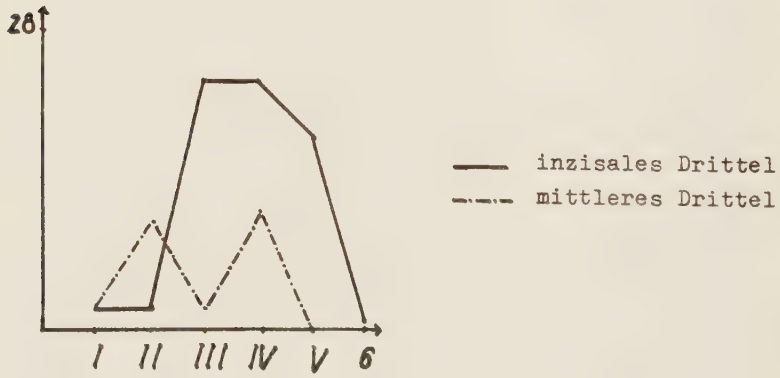
In vier Fällen sollen nach Angaben der Eltern die Zähne dunkler, in neun Fällen grauer geworden sein.

S c h m e l z h y p o p l a s i e n treten ebenfalls generalisiert am Milchgebiß und in einem Fall (unter vier Fällen mit bereits durchgebrochenen Sechs-Jahr-Molaren) an den mesialen Höckern der ersten bleibenden Molaren auf.

Bei den gefundenen Hypoplasien handelt es sich um ein auf einen bestimmten Abschnitt der Kronen lokalisiertes, teilweises oder völliges Fehlen des Schmelzüberzuges, das sich bandförmig in unterschiedlicher Höhe über Molaren, Eckzähne und (in fünf Fällen deutlich sichtbar bei grober Betrachtung) Schneidezähne hinwegzieht. Die Niveaudifferenz zum gingivalwärts und (selten) okklusalwärts gelegenen normal ausgebildeten Schmelz ist gut sichtbar und tastbar.

Unterschiede hinsichtlich Sitz und Schwere der Schmelzhypoplasien konnten zwischen normal geborenen und zu früh geborenen Kindern nicht eindeutig festgestellt werden. Weder die Höhe der "Achromycin"-Dosis oder die Dauer der Medikation noch die unterschiedlichen Bilirubinwerte bilden eine geradlinige Parallele zu den Schmelzdysplasien.

In der nachstehenden graphischen Darstellung werden Häufigkeit, Verteilung und Lokalisation der Schmelzhypoplasien im Milchgebiß gezeigt.



Von 28 Kindern zeigten vier ausgedehnte kariöse Defekte und ein Kind lediglich in den Furchen der Molaren geringen

hypoplastischen Schmelz. Bei den übrigen 23 Kindern waren alle Eckzähne und Molaren und in fünf Fällen die Schneidezähne von den Hypoplasien betroffen. Normal verkalkte Höckerspitzen innerhalb der Dysplasien wurden in vier Fällen an den Eckzähnen und in einem Fall an einem Molaren gefunden.

Auffallend ist, daß die bukkalen Kronenflächen besonders ausgeprägte Schmelzveränderungen zeigen. Vereinzelte rundliche Schmelzdefekte wurden bei drei Kindern, Strukturanomalien in Form kreidig weißer Flecken bei zwei Kindern gefunden.

Wie bereits erwähnt, wurden bei vier Kindern (sie gehören in die Gruppe der Rhesus-Kinder) ausgedehnte kariöse Defekte festgestellt, bei 10 Kindern vereinzelt Karies (jedoch nicht im Bereich der Hypoplasien) und bei 14 Kindern völlige K a r i e s r e s i s t e n z .

Sitz und Ausdehnung der gelben F l u o r e s z e n z entsprechen an den Incisivi den gefundenen Verfärbungen , reichen jedoch an Eckzähnen und Molaren über die Zahnveränderungen hinaus. Das inzisale Kronendrittel der Eckzähne und zweiten Milchmolaren und etwa die Hälfte der Kronen der ersten Milchmolaren fluoreszieren bei ultravioletter Beleuchtung gelb, horizontal scharf abgetrennt von der gingival wärts gelegenen, normalen weiß-bläulichen Eigenfluoreszenz. Bei den Kindern der jüngeren Altersgruppe und bei extremen Farbabänderungen ist die Fluoreszenz besonders intensiv, aber auch in allen anderen Fällen gut sichtbar.

Im R ö n t g e n b i l d zeigen die Okklusalflächen der Milchmolaren unregelmäßige Transluzenz und lassen eine normale Höckerbildung nicht erkennen. Mittlere und gingivale Kronenanteile erscheinen an Eckzähnen und Molaren normal strukturiert. Der Beginn der Hypoplasie ist als scharfkantige Konturunterbrechung oder Stufe deutlich sichtbar, die verbliebenen Höcker zeichnen sich durch das teilweise oder völlige Fehlen des Schmelzüberzuges nur schwach ab. Die an

den Incisivi in fünf Fällen gefundenen Hypoplasien treten als opake Bänder in Erscheinung, die distalen Kanten der seitlichen Schneidezähne miteinbeziehend.

Histologischer Befund

Schliffe von vier herausgefallenen unteren Milchschneidezähnen zeigen, schon mit bloßem Auge erkennbar, im Lichtmikroskop eine gelbe, scharf gezeichnete Linie im Kronendentin, die, parallel zur Pulpaoberfläche verlaufend, an der Schmelz-Dentin-Grenze an dem Punkt ansetzt, an dem auch die Geburtslinie des Schmelzes beginnt. Eine entsprechende gelbe Linie konnte im Schmelz nicht entdeckt werden (Bild 10).

Bild 10

Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich der gelbe Streifen als ein homogenes Farbband von etwa 20 Mikron Breite. Die Dentinstruktur erscheint in diesem Anteil normal; der Verlauf der Dentinkanälchen ist nicht unterbrochen, eine vermehrte Anzahl von Globularräumen nicht vorhanden.

Fluoreszenzmikroskopisch ist jedoch nicht nur im Dentin, sondern auch im Schmelz innerhalb der Neonatallinie eine gelblich fluoreszierende Linie zu sehen. Beide Linien treffen sich an der Schmelz-Dentin-Grenze (Bild 11). Die Intensität der Fluoreszenz ist im Dentin wesentlich stärker als im Schmelz (Bild 12).

Bild 11

Bild 12

Diskussion

Die Frage, inwieweit eine Tetracyclinmedikation oder ein überstandener Morbus haemolyticus neonatorum oder beides als Ursachen für Zahnveränderungen in Form von Verfärbungen und Schmelzhypoplasien in Frage kommen, wurde an einem einheitlichen Krankengut von 28 Kindern untersucht.

Die Z a h n v e r f ä r b u n g e n nach einer fetalen Erythroblastose waren nach Untersuchungen verschiedener Autoren (s.Literatur) vorwiegend grün, seltener gelb, was WEYERS veranlaßte, für diese Späterscheinung den Begriff "Chlorodontie" zu prägen. Die Häufigkeit dieser Verfärbungen zur Anzahl der untersuchten Kinder wurde unterschiedlich hoch angegeben (s. Tabelle II). Alle jedoch nahmen als Ursache für die "Grünzahnigkeit" die Bilirubinanhäufung im Organismus des Neugeborenen und die Einlagerung des Gallenfarbstoffes bzw. dessen Oxydationtsproduktes Biliverdin (BEVIS) in die zu gleicher Zeit verkalkenden Zahngewebe an. Nach Ansicht von KÖLBL und ROSENKRANZ und auch nach RITTER sollen die Verfärbungen weniger ausgeprägt bei leicht verlaufenden Krankheitsformen der Erythroblastose sein undkönnen ganz fehlen oder vermeidbar sein durch rechtzeitig durchgeführte Austauschtransfusionen. KIENITZ (persönliche Mitteilung) hat bei seinen umfangreichen katamnestischen Erhebungen an Kindern, die wegen einer Rhesus-Inkompatibilität oder Hyperbilirubinämie behandelt worden waren, die sog. "Bilirubinzähne" relativ selten angetroffen.

Da die zu eigenen Untersuchungen herangezogenen Kinder alle innerhalb der ersten Lebenstage Austauschtransfusionen erhalten hatten und bei den Nachuntersuchungen eine auffällig einheitliche G e l b v e r f ä r b u n g (jedoch keine grünlich tingierten Zähne) am Milchgebiß beobachtet

wurde, konnten andere Faktoren ursächlich in Betracht gezogen werden.

Die seit einigen Jahren sich anhäufenden Berichte über tetracyclinbedingte gelbe Zahnverfärbungen waren Anlaß zu vorliegender Arbeit; die für alle Kinder gleiche Medikation mit dem Tetracyclin "Achromycin" schien als Ursache in Frage zu kommen.

Die bekannten Eigenschaften des Tetracyclins wiederholen sich an den Milchzähnen der untersuchten Kinder in ähnlicher Weise: Die gelbe Farbe der Zähne und die leuchtend gelbe Fluoreszenz der verfärbten Anteile im ultravioletten Licht. Demnach hat das Medikament bei der Passage keine tiefgreifenden chemischen Änderungen erfahren (HARCOURT et al., MILCH et al.) und bleibt aufgrund seiner Farbe und Fluoreszenz über lange Zeit nachweisbar.

In den eigenen Untersuchungen blieb die Verfärbung während eines Zeitraumes von mehr als sechs Jahren bestehen; KEIL (56) fand eine 20-jährige Persistenz eingelagerter Tetracycline im Kronendentin eines bleibenden Praemolaren. Ob man nun die Irreversibilität dieser Verfärbungen als Folge einer außerordentlich festen Bindung des Medikamentes an die Zahnsubstanz und damit einer chemischen Inaktivität oder als Folge eines minimalen Stoffwechsels des Dentin ansehen kann, bleibt zu klären.

Nach WALLMAN und HILTON, WITKOP und WOLF, DE VEBER, KIENITZ, ANTALOVSKA u.a. veränderten ursprünglich gelbe Zähne ihre Farbe und wurden braun. - Bei eigenen Untersuchungen wurden bei älteren Kindern überwiegend gelb-graue Pigmentierungen ausschließlich an den Incisivi gefunden, was in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von KVAAL und KIENITZ steht. Die exponierte Stellung dieser Zahngruppe gegenüber dem Licht könnte als Erklärung dienen.

Auf welche Art das Tetracyclin in Knochen und Zähne eingelagert und an welche Komponenten es gebunden wird,

konnte trotz zahlreicher in vitro und in vivo Versuche (s. Literatur) nicht geklärt werden. Übereinstimmend wurde von allen Autoren auf die eindeutigen Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der Medikation und dem Ort der Ablagerung hingewiesen, wobei der Einbau in gerade verkalkendes Gewebe erfolgte.

Die Ergebnisse eigener Beobachtungen decken sich mit diesem Befund sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch. Entsprechend der Tetracyclinmedikation in der ersten Lebenswoche wurde (nur im Kronendentin) eine scharf akzentuierte gelbe Linie gefunden, die an dem Punkt der Schmelz-Dentin-Grenze beginnt, an dem auch die Neonatallinie des Schmelzes (RUSHTON (100), SCHOUR (104)) ansetzt. Der gelbe Farbstreifen markiert sehr deutlich die zur Zeit der Geburt in regem Stoffwechsel stehenden verkalkenden Dentinanteile (die normalerweise selten in Form eines Geburtsstreifens zu erkennen sind) und trennt damit das praenatal gebildete Dentin vom postnatal gebildeten. Dieser gelbe Streifen dürfte je nach Reifezustand des Neugeborenen pulpanahe oder pulpafern im Dentin anzutreffen sein und bewirkt die in unterschiedlicher Höhe durch den Schmelz durchscheinende Verfärbung, deren Intensität durch die darüber liegende unterschiedliche Schmelzdicke (Hypoplasien) mitbestimmt wird.

Wurde die gelbe Pigmentierung im Lichtmikroskop mit Sicherheit nur im Dentin gefunden, so zeigte sich im Fluoreszenzmikroskop auch im Schmelz, im Bereich der Geburtslinie, ein gelber, schwächer als im Dentin fluoreszierender Streifen. Diese Beobachtung deckt sich mit denen einiger Autoren (ROLLE et al., WALLMAN und HILTON, OWEN), während GRON und JOHANNESSEN, HARCOURT et al. gelblich fluoreszierende Linien nur im Dentin fanden.

Erfolgt eine Tetracyclin-Medikation in Abständen, so sind entsprechend der Anzahl der einzelnen Gaben deutlich trennbare Linien im Dentin gefunden (WITKOP und WOLF, GRON und JOHANNESSEN, ROLLE et al., WALLMAN und HILTON) und im

Tierversuch ausführlich dargestellt und beschrieben worden (MILCH, ROLLE, BEVELANDER, OWEN, LUNCHBURY, MAICHERZCYK, BOIKO, ANTALOVSKA, MALEK, ANDRE u.a.). Diese Markierung mit Tetracyclinen wurde von HARRIS, BOYNE, MILLER und GRON als eine relativ ungiftige, einfache und trotzdem empfindliche Methode zur Verfolgung der Verkalkungszeiten, -abläufe und -modi (KEIL) angesehen.

Die in eigenen Schliffen gefundene gelbe Linie ist in ihrer ganzen Breite homogen angefärbt und als Ausdruck eines gleichbleibenden Tetracyclinspiegels anzusehen. Sie ist in den vorliegenden Schliffen etwa 20 Mikron breit und entspricht einer 7-tägigen "Achromycin"-Medikation. Die tägliche Appositionsrate des menschlichen Dentin entspräche damit ungefähr den gefundenen Werten von 3 bis 4 Mikron von SCHOUR und PONCHER (105).

Von vielen Autoren wird ausdrücklich vermerkt, daß eine Behandlung mit Tetracyclinen während der Mineralisationszeit nicht nur die Milchzähne sondern auch die bleibenden Zähne verfärbt.

Strukturveränderungen

In diesem Zusammenhang war neben der kosmetischen Beeinträchtigung eine Störung der Mineralisation des werdenden Zahnes denkbar, nachdem von einigen Autoren im Tierversuch (FILIPPI, BEVELANDER, MALEK) und bei zu früh geborenen Kindern Hypomineralisation und reversible Wachstumshemmung an Knochen nach hochdosierter, prolongierter Anwendung von Tetracyclinen beobachtet worden war. Für die neben den Zahnverfärbungen auftretenden S c h m e l z - h y p o p l a s i e n wurden von einigen Autoren (WALLMAN und HILTON, HARCOURT, STOREY, WITKOP und WOLF, GIBSON und CONCHIE, KVAAL) hohe Tetracyclingaben während der Minerali-

stionszeit als Ursache angesehen. Detaillierte Angaben über die Höhe der Dosis und Behandlungsdauer sind nur in einem Fall zu finden (WITKOP und WOLF); die allgemeinen Angaben zu Krankheiten im Neugeborenenalter (Kernikterus, Diarrhoe, Pneumonie, Frühgeburten) lassen keine eindeutigen Schlüsse zu, jedoch sind gerade bei diesen Erkrankungen vermehrt Hypoplasien gefunden und beschrieben worden.

MILLER, RUSHTON und STEWART, WEYMAN und PORTEOUS bestritten den toxischen Effekt des Tetracyclins in therapeutischen Dosen und hielten die Schmelzmißbildungen eher als Folge allgemeiner Stoffwechselstörungen (HERRMANN). An Hundezähnen (BOYNE und MILLER, GRON und JOHANNESSEN, ANTALOVSKA) konnten nach Tetracyclingaben histologisch keine Mineralisationsstörungen nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu VISSER's Untersuchungen konnten auch HARCOURT, JOHNSON und STOREY keine Verbindung zwischen den Streifen im Dentin und den Globularräumen sehen. Anhand der eigenen Präparate wurde der gleiche Befund erhoben: Verlauf der Dentinkanälchen normal, keine vermehrte Anhäufung von Interglobularräumen.

Eine Beziehung zwischen der Zeit der Applikation der Tetracycline und der Lokalisation der Schmelzhypoplasien konnte bei den eigenen Untersuchungen nicht gefunden werden: Bei allen Kindern wurden generalisierte Hypoplasien in den Kronenanteilen angetroffen (s. Skizze und Bild), die im letzten Trimenon der Schwangerschaft mineralisiert (RÖSE (82), LOGAN und KRONFELD (Bild 13)) werden und zur Zeit der Geburt bereits fertig ausgebildet sind.

Die in einigen Fällen noch stehengebliebenen, normal mineralisierten Höckerspitzen an Eckzähnen und Molaren deuten darauf hin, daß die schädigende Noxe nicht vor dem 7. Lunarmonat aufgetreten ist und sich je nach Reife und Reaktionslage des Feten bis zum perinatalen Stadium unterschiedlich hinsichtlich Lokalisation und Schwere ausgewirkt hat. Da jedoch die hier gefundenen Hypoplasien zum größten

Teil praenatalen Ursprungs sind, könnte somit eine in der ersten Lebenswoche durchgeführte Behandlung mit Tetracyclinen nur bedingt als Ursache in Frage kommen.

Semidiagrammatic tracings showing the enamel and dentin of the deciduous teeth and first permanent molar at and after birth

praenatal gebildeter Schmelz
praenatal gebildetes Dentin
postnatal gebildete Zahnanteile
Neonatallinie

Bild 13
(Orban's Oral Histology and Embryology)

Die bei der Erythroblastose häufig auftretenden Schmelzhypoplasien wurden von einer Reihe von Autoren (KÖLBL und ROSENKRANZ, WEYERS, GRAHNEN und LARSSON, RITTER, FORRESTER und MILLER, VIA und CHURCHILL, GÖTZ, VAN GEMUND, WALLMAN und HILTON, BALLOWITZ, GIBSON und CONCHIE u.a.) beschrieben und bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf (cerebrale Schäden) gehäuft gefunden (VAN GEMUND, MASSLER und PERLSTEIN (81), MARTIN et al.(79), WATSON (120), PERLSTEIN (90) u.a.). Während KÖLBL und ROSENKRANZ, MILLER und FORRESTER, FORRESTER und MILLER eine schwere Gelbsucht im Neugeborenenalter für die Schmelzfehler verantwortlich machten, hielten RITTER und HERRMANN eine Schädigung während der embryonalen Entwicklungszeit

für möglich, zumal die Schmelzstörungen den vorgeburtlich gebildeten Schmelzanteil, der erfahrungsgemäß von Mineralisationsstörungen fast immer unversehrt bleibt, betrafen (WEYERS).

Ebenso wurde die Häufigkeit der generalisierten Schmelzhypoplasien bei schweren Krankheiten im Neugeborenenalter, besonders aber bei Frühgeburten, bedeutend höher gegenüber Normalgeburten in einer Vielzahl von Arbeiten angegeben (STEIN, KRONFELD und SCHOUR, EULER, FORRESTER und MILLER, HERRMANN, GRAHNEN und LARSSON, KRESHOVER, MILLER und FORRESTER, VIA und CHURCHILL, WEGNER, ROSENZWEIG und SAHAR, GIBSON und CONCHIE u.a.).

Weitere Mitteilungen über Art und Wirkungsweise der schädigenden Noxen fehlen. Da die eigenen Untersuchungen Kinder betrafen, die keinerlei Spätschäden zeigten, und die Pathogenese des Morbus haemolyticum neonatorum in diesen Fällen keine Anhaltspunkte für eine spezifische vorgeburtliche Schädigung bietet, muß die Frage nach der oder den Ursachen der hier gefundenen, hauptsächlich praenatal entstandenen Hypoplasien offen bleiben.

Wie weit es sich dabei um eine Hypoplasie oder Aplasie im Sinne EULER's handelt, läßt sich nur histologisch nachweisen (MILLER, KRONFELD und SCHOUR).

Die relativ hohe K a r i e s r e s i s t e n z scheint mitteilenswert insofern, als auch KÖLBL und ROSENKRANZ bei Kindern mit überstandenem schwerem Neugeborenenikterus überhaupt keine kariösen Defekte, RITTER und GÖTZ in einigen Fällen und GRAHNEN und LARSSON keinen Unterschied zu Kontrollkindern feststellen konnten. Eine Parallele zur Kariesresistenz rachitisch bedingter Schmelzhypoplasien wäre damit vorhanden. Ob ein früher, praenatal gebildeter, wegen seiner geringen Dicke makroskopisch nicht sichtbarer Schmelzüberzug

als Ursache dafür in Frage kommt. könnte nur mikroskopisch geklärt werden.

WALLMAN und HILTON hielten die Zähne mit Schmelzdysplasien für besonders kariesgefährdet; entsprechende kariesstatistische Vergleichsuntersuchungen liegen jedoch nicht vor (KÜNZEL und RUNKEL (68)).

Im Tierexperiment fanden ZIPKIN und LARSON verminderten Kariesbefall nach Tetracyclingaben, doch dürfte dieser Effekt mit der direkten Wirkung des Breitbandantibiotikums auf die Mundflora der Ratten zusammenhängen (LARSON und ZIPKIN (71)).

Ein interessanter Nebenbefund war in diesem Zusammenhang das Fehlen der Fluoreszenz an den Rändern kariöser Prozesse. Der Verlust der Fluoreszenz bzw. des Medikamentes bei Karies wurde von HODSON (54) der Acidität des kariösen Prozesses zugeschrieben.

Zusammenfassung

An einem Krankengut von 23 Kindern mit überstandenem Morbus haemolyticus neonatorum und 5 Kindern mit Frühgeborenenhyperbilirubinämien wurde die Frage untersucht, ob eine Tetracyclin-Medikation ("Achromycin") Zahnverfärbungen und Schmelzhypoplasien am Milchgebiß verursache.

1. Die in allen Fällen gefundenen Verfärbungen am Milchgebiß sind aufgrund ihrer gelben Farbe, ihrer Lokalisation und gelben Fluoreszenz unter ultravioletter Beleuchtung als iatrogene Spätschäden einer Behandlung mit Tetracyclinen im Neugeborenenalter anzusehen und stellen eine kosmetische Beeinträchtigung dar.

2. Die dabei ebenso häufig auftretenden symmetrischen Schmelzhypoplasien, die hauptsächlich die Eckzahnspitzen und das Höckerrelief der Molaren betreffen, sind überwiegend praenatalen Ursprungs. Der Nachweis für eine ursächliche Schädigung durch Tetracycline konnte nicht erbracht werden; die Schmelzdefekte müssen eher als Folge prae- und perinatal bestandener Schädigungen gewertet werden.

3. Die in der Hälfte aller Fälle beobachtete völlige Kariesresistenz und in 10 Fällen relativ geringe Kariesanfälligkeit der hypoplastischen Milchzähne wird als Nebenbefund erhoben.

Literaturverzeichnis

1. Albert, A. und Rees, C.W. — Avidity of the Tetracyclines for the Cations of Metals. Nature 177, 433 (1956)

2. André, T. — Studies on the Distribution of Tritium Labelled Dihydrostreptomycin and Tetracycline in the Body. Acta radiol. Suppl. 142 (1956)

3. Antalovska, Z. — Verfärbungen der Zähne nach der Verabreichung der Tetracyclin - Antibiotika. Dtsch.zahnärztl.Zschr. 7, 611 (1964)

4. Atkinson,H.F. und J.K. Harcourt — Tetracyclines in Human Dentin. Nature 195, 508 (1962)

5. Ballowitz, L. — Die fetalen Erythroblastosen und der Rhesusfaktor. Erg.inn.Med. 3, 538 (1952)

6. Ballowitz, L. und B. Stück — Spätschäden nach schweren Neugeborenenikterus. pädiat.-prax. 3, 9 (1964)

7. Berten, J. — Hypoplasie des Schmelzes. Dtsch.Mschr,Zahnhk. 13, 425;483; 533;587(1895)

8. Bevelander, G. — Effects of Tetracycline. Brit.Med.J. I/1, 54 (1963)

9. Bevelander, G. — The Effect of Tetracycline on Mineralization and Growth. Advances of Oral Biol. 1, 205 (1964)

10. Bevelander, G., Nakahara, H. u. G.K. Rolle — Inhibition of skeletal formation in chick embryos following Tetracyclin administration. J.Dent.Res. 38, 665 (1959)

11. Bevelander, G. et al. — Inhibition of skeletal formation in chick embryos following Tetracyclin administration. Nature 184, 728 (1959)

12. Bevelander, G. und G.K. Rolle — Maternal Transmission of Tetracycline to the Skeleton of the Developing Embryo. J.Dent.Res. 39, 657 (1960)

13. Bevelander, G., G.K. Rolle und S.Q. Cohlan — The Effect of the Administration of Tetracycline on the Develop - ment of Teeth. J.Dent. Res. 40, 1020 (1961)

14. Bevis, D.C.A. — Blood Pigments in Haemolytic Disease of the Newborn. J.Obstetr.Gynaec.Brit.Emp. 63,68 (1956)

15. Boiko, V.I. — Localisation of Tetracycline in the Bone Tissue, determined by the Fluorescence Method. Antibiotici Moskva 4, 44 (1959)

16. Boyle, P.E. und M. Dinnermann — Natural Vital Staining of the Teeth of Infants and Children. Amer.J.Orthodont. 27, 377 (1941)

17. Boyne, P.J.und C.W. Miller — A Study of Tooth Development by Tetracycline induced Fluorescence. J.Dnet.Res. 40, 1079 (1961)

18. Boyne, P.J. und G.O. Kruger — Fluorescence Microscopy of Alveolar Repair. Oral Surg. 15, 265 (1962)

19. Brázda, O. — Inkorporation von Tetracyclinen in Zähnen. Dtsch.Stomat. 4/10, 780 (1964)

20. Buyske, D.A., H.J. Eisner un R.G. Kelly — Concentration and Persistance of Tetracycline and Chlortetracycline in Bone. J.Pharmacol.Exper. 130, 144;150 (1960)

21. Charles, D. — Placental Transmission of Antibiotics. J.Obstetr.Gynaec.Brit.Emp. 61, 750 (1954)

22. Cohlan, S.Q. — Fetal and Neonatal Hazards from Drugs Administered during Pregnancy. N.Y.StateJ.Med.64/4, 493 (1964)

23. Cohlan, S.Q., G. Bevelander und T. Tiamsic — Growth Inhibition of Prematures receiving Tetracycline. Amer.J.Dis.Child. 105/5, 453 (1964)

24. Davies, P.A., Little, K. und W. Aherne — Tetracycline and Yellow Teeth. Lancet I, 743 (1962)

25. Deleu, J. — Tetracycline Localisation in the early Stages of Isogeneous Bone Graft. Nature 198, 194 (1963)

26. Deleu, J. und H. Bohr — Uptake of Tetracycline by Human Bone. Nature 204, 1103 (1964)

27. Douglas, A.C. — The Deposition of Tetracycline in human nails and teeth.- A complication of long-term treatment. Münch.med.Wschr. 105, 1429 (1963)

28. Editorials — Effect of Tetracycline on the Teeth. N.England J.Med. 268, 161 (1963)

29. Eger, W., Götz, F. und H. Kämmerer — Herstellung von Dünnschliffen aus Knochen und Weichgewebe nach Markierung mit Tetracyclinen. Langenbeks Arch.klin.Chir. 306, 205 (1964)

30. Euler, H. — Die Kariesätiologie. Carl Hanser Verlag, München 1948

31. Falk, W. — Über Nebenwirkung von Medikamenten(unter besonderer Berücksichtigung der Antibiotika und Chemotherapeutika) aus der Sicht des Kinderarztes. Wiener med.Wschr. 114, 298 (1964)

32. Filippi, B. undV. Mela — Malformazoni congenitale facciale e degli arti da tetracyclina. Minerva chir. 12(1957) zit.Brázda

33. Forrester, R.M. und J. Miller — The Dental Changes associated with Kernikterus. Arch.Dis.Child. 30, 224 (1955)

34. Frost, H.M., A.R. Villanueva, H.Roth u.S.Stanislavjevic — Tetracycline bone labelling. J.New. Drugs 1, 206 (1961)

35. van Gemund, J.J. — Glazuurhypoplasia van het Melkgebit als Indikator van præ-en perinatale Pathologie. Ned.Tschr.verlosk. 62,472 (1962)

36. van Gemund, J.J. — Cerebral Disorders and Enamel Hypoplasia. Separatum: Proc. 2nd int.Congr.ment.Retard, Vienna 1961 partI, 150 (1963)

37. Gibson, M.W. u. J.M. Conchie — Schmelzveränderungen und Zahnverfärbungen als Auswirkung von Entwicklungsstörungen. Canad.Med.Ass.J. 30/2, 93 (1964)

38. Götz, W. — Der Morbus haemolyticus neonatorum und seine Auswirkung insbesondere auf Farbe und Struktur der Milchzähne. Dtsch. Stomat. 11, 1 (1961)

39. Grahnén, H. u. P.G. Larsson — Enamel Defects of the Deciduous Dentition of Prematurely Born Children. Odont.revy,Lund 9, 193 (1958)

40. Grøn, P. und L.B.Johannessen — Fluorescence of Tetracycline Antibiotics in Dentin. Acta odont.Scand. 19,79 (1961)

41. Hakala,P.E. und P.Mäkelä — Tetracyclines and prematures. Suom.hammaslääk.toim. 59,284 (1963)

42. Harcourt, J.K. — Tetracycline and Tooth Structure in Man. J.Dent.Res. 42,5 (1963)

43. Harcourt, J.K., N.W. Johnson und E. Storey — Incorporation of Tetracycline Antibiotics in Bone, Teeth, and Egg Shells. J.Dent.Res. 41, 511 (1962)

44. Harcourt, J.K., N.W. Johnson und E. Storey — In vivo Incorporation of Tetracycline in the Teeth of Man. Arch.Oral. Biol. 7, 431 (1962)

45. Harndt, E. — Die Bedeutung der Schmelzstruktur in der Kariesprophylaxe. Dtsch.zahnärztl.Zschr.10,874 (1955)

46. Harris, W. — A microscopic method of determining rates of bone growth. Nature 188, 1038 (1960)

47. Helander, S. u. L.E. Böttiger — On the Distribution of Terramycin in the different Tissues. Acta med.Scand. 147, 71 (1953)

48. Herrmann, M. — Stand der Kariesforschung. Zahnärztl.Welt/Ref.60,127(1959)

49. Herrmann, M. — Über die Einwirkung der pathologischen Gravidität auf das kindliche Gebiß. Zahnärztl.Welt/Ref.65, 30 (1964)

50. Herrmann, M. — Veränderung der Zahnfarbe und -struktur bei Morbus haemolyticus neonatorum. Zahnärztl.Welt/Ref. 66,595 (1965)

51. Heynen, J. — Untersuchung über die Entstehung des Geburtsstreifens im Schmelz des Zahnes. Diss. Berlin 1950

52. Hilton, H.B. — Skeletal Pigmentation due to Tetracycline. J.Path.Clin. 15, 112 (1962)

53. Hilton, H.B. u. I.S. Wallman — Tetracycline in Bones and Teeth. Brit.Med.J. II,2, 1403 (1962)

54. Hodson, J.J. — The"Quenching" of Tetracycline Fluorescence in Caries of the Dentin. J.Dent.Res.42,1102 (1963)

55. Keil,A. — Tetracyclin-Antibiotika und Zähne Dtsch.Zahnärztekalender 1964

56. Keil, A. — Tetracyclin-Fluoreszenzmikroskopie insbesondere der Zähne. Leitz-Mitt.Wiss.u.Techn. Bd. III Nr.3,S.83 Wetzlar März 1965

57. Kelly, R.G. u. D.A. Buyske — Metabolism of Tetracycline in the Rat and the Dog. (1960) J.Pharmacol.Exper.Therap. 130,144

58. Kienitz,M. — Zahnveränderungen nach Tetracyclintherapie. Vortrag Rhein.-Westf. Kinderärzte Vereinigung, Düsseldorf 1963

59. Kienitz,M. Zahnveränderungen nach Tetracyclin-Therapie. Quintessenz Zahnärztl.Lit. 3, Ref.Nr. 2338, 1 (1964)

60. Kienitz, M. Tetracycline in Knochen und Zähnen. Dtsch.med.Wschr. 90/29, 1298 (1965)

61. Klees, L. A prospros de quelques Problèmes de la Carie de l'Email Dentaire Humain: La Pigmentation, la Trame Organique consolidée et la Zone mineralisée externe. Bull.Group.Int.Rech.Sc.Stomat. 6, 59 (1963)

62. Kohn, K.W. Mediation of divalent metal ions in the binding of Tetracycline to macromolecules. Nature 191, 1156 (1961)

63. Kölbl, H. u. A.Rosenkranz Zur Genese der Zahnveränderungen bei Kindern mit Ikterus gravis. Österr.Zschr.Kinderhk.7,216 (1952)

64. Kraus, B.S. Calcification of the human deciduous teeth. J.Amer.Dent.Ass. 59,230 (1959)

65. Kreshover, S.J., O.W. Clough und D.M. Bear A study of prenatal influences on tooth development in humans. J.Amer.Dent.Ass. 56, 230 (1958)

66. Spreter von Kreudenstein,T. Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Zahngewebsentwicklg. Sammlung Meusser,Leipzig 1939,42

67. Kronfeld, R. und I. Schour — Neonatal Dental Hypoplasia. J.Amer.Dent.Ass. 26, 18 (1939)

68. Künzel, W. und R. Runkel — Zur Kenntnis tetrazyklinbedingter Zahnverfärbungen. (1964) Zahnärztl.Welt/Ref. 23/24, 799

69. Kutscher, A.H., E.V. Zegarelli, H.M.M. Tovell u. B. Hochberg — Discoloration of Teeth Induced by Tetracycline, Administered ante partum. J.Amer.Med.Ass. 184, 586 (1963)

70. Kvaal, K. — Tetracyclines bivirkninger på tenner og knokler hos barn. Tskr.Norske Laegeforg. 85, 181 (1965)

71. Larson, R.H. und I. Zipkin — Effect of Tetracycline on the Transmission of Dental Caries in Rats. J.Dent.Res. 39,725 (1960)

72. Larson, R.H. und I. Zipkin — Effect of Tetracycline on the Transmission of Dental Caries in Rats. J.Dent.Res. 40,264 (1961)

73. Launchbury, A.D. — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I, 915 (1962)

74. Mc Leay, J.F. und B.R. Walske — Tetracycline Fluorescence in Bone Lesions. J.Bone Surg. 42A/6, 940 (1960)

75. Likins, R.C. und G.a. Pakis — Bone Growth and Uptake of Radiocalcium in Tetracycline Treated Rats. Nature 203, 1069 (1964)

76. Majcherczyk, J. und E.I. Szymánska-Jachimczak — Verfärbung der Zähne und Knochen bei jungen Tieren durch Tetracycline. Zahnärztl.Praxis 16/6, 61 (1965)

77. Málek, P. — Tetracyklinová Antibiotika v Organismů. Čsav Praha 1962

78. Marshland, E.A. u. J.W. Gerrard — Intrinsic Staining of Teeth following Icterus gravis. Brit.Dent.J. 94/95, 385 (1959)

79. Martin, J.K., Thompson, M.W., C.R. Castaldi — A study of clinical history, tooth enamel and dermal patterns in 175 cases of cerebral palsy. Guy's Hosp.Rep. 109, 139 (1960) zit. van Gemund

80. Mason, S. — Tetracycline in Teeth and Bone. Brit.Med.J. II,1, 729 (1962)

81. Massler, M. u. M.A. Perlstein — Neonatal and prenatal enamel hypoplasia in children with cerebral palsy. Proc.Workship on Dentistry of the Hanicapped, Pennsylvania School of Dentistry , p.10 (1958)

82. Meyer, W. — Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen. (1932) J.F.Lehmann Verlag München, Bd.I

83. Milch, R.A., D.P. Rall und J.E. Tobie — Bone Localisation of the Tetra - cyclines. J.Nat.Cancer Inst. 19/1, 87(1957)

84. Milch, R.A., D.P. Rall u. J.E. Tobie — Fluorescence of Tetracycline Antibiotics in Bone. J.Bone Jt.Surg. 40A, 897 (1958)

85. Miller, J. — Pigmentation of Teeth Due to Rhesusfactor. Brit.Dent.J. 91, 121 (1951)

86. Miller, J. — Tetracycline and Yellow Teeth. Lancet I, 861 (1962)

87. Miller, J. — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I,1072 (1962)

88. Miller, J. und R.M. Forrester — Neonatal Enamel Hypoplasia Associated with Haemolytic Disease and with Prematurity. Brit.Dent.J. 106/I, 93 (1959)

89. Owen, L.N. — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I, 970 (1962)

90. Perlstein, M.A. — Prenatal dental enamel displasia with special reference to its occourence in Kernikterus. Amer.J.Phys,Med. 35, 324 (1956)

91. Port - Euler — Lehrbuch der Zahnheilkunde. J.F. Bergmann Verlag München 1929

92. Porteous, J.R. und J. Weyman — Tetracycline and Yellow Teeth. Lancet I, 861 (1962)

93. Porteous, J.R. und J.Weyman — Tetracycline Staining of Teeth: A Report of post mortem Material. J.Dent.Res. 42, 1112 (1963)

94. Rall, D.P., T.L.Loo, M.Lane und M.G. Kelly — Appearance and Persistence of Fluorescent Material in Tumor Tissue after Tetracycline Administration. J.Nat.Cancer Inst.19/1,79 (1957)

95. Rattner, L.J. und H.M. Meyers — Occourence of enamel hypoplasia in children with congenital allergies. J.Dent.Res. 41,646 (1962)

96. Rendle-Short, T.J. — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I, 1188 (1962)

97. Ring, A. — Über die Häufigkeit von Hypoplasien an Milchzähnen. (1957) Dtsch.zahnärztl.Zschr. 12, 334

98. Ritter, S. — Veränderung der Zahnstruktur und -farbe bei Erythroblastose - Kindern. (1958) Zahnärztl.Welt/Ref. 59, 273;303

99. Rosenzweig, K.A. und M. Sahar — Enamel Hypoplasia and Dental Caries in the Primary Dentition of Prematuri. Brit.Dent.J. 113/8, 279 (1962)

100. Rushton, M.A. — On the fine contour lines of the enamel of milk teeth. Dent.Rec.,London LIII,170 (1933)

101. Rushton, M.A. — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I, 970 (1962)

102. Sandlow, L. u. H. Necheles — Tetracycline fluorescence in detecting malignancy. J.Amer.Med.Ass. 189, 363 (1964)

103. Schlegel, D. u. D. Uttermark — Über einen Fluoreszenztest mit Tetracyclinen bei malignen Schleimhautveränderungen. Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 2, 117 (1964)

104. Schour, I. — The Neonatal Line in Enamel and Dentin of Human Deciduous Teeth and First Permanent Molars. J.Amer.Dent.Ass. 23,1946 (1936)

105. Schour, I. u. H.G. Poncher — Rate apposition of enamel and dentin, measured by the effect of acute Fluorosis. Amer.J.Dis.Child.54,757 (1937)

106. Schour, I. u. M.M. Hoffman — Studies in Tooth Development I : The 16 Mikron Calcification Rhythm in the Enamel from Fish to Man. J.Dent.Res. 18,91 (1939)

107. Shwachman, H., — The Effect of long-term Antibiotic Therapy in Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas. Antibiotics Annual N.Y. 1958/59, S. 692

108. Sicher, H. — Orban's Oral Histology and Embryology. C.V. Mosby Co./ Saint Louis 5th Ed. 1962

109. Stein, G. — Schmelzschäden am Milchgebiß und ihre klinische Bedeutung. Zschr.Stomat. 34, 843 (1936)

110. Stewart, D.J. — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I, 970 (1963)

111. Storey, E. — Experimental Tetracycline Administration. J.Dent.Res. 42, 5 (1963)

112. Swallow, J.N. — Discoloration of Primary Dentition of Maternal Tetracycline Ingestion in Pregnancy. Lancet II, 611 (1964)

113. Tank, G. — Two Cases of Green Pigmentation of the Deciduous Teeth Associated with Haemolytic Disease of the Newborn. J.Amer.Dent.Ass 42,203 (1951)

114. Töndury, G. — Zahnärztliche Probleme im Lichte embryologischer Forschung. Dtsch.Zahnärztbl. 10,933 (1956)

115. Urist, M.R. u. K.H. Ibsen — Chemical Reactivity of mineralized Tissue with Oxytetracycline. Arch.Path. 76, 484 (1963)

116. De Veber, L.L. — Photosensitivity, Loosening of the Nails, and Discolouration of the Nails and Teeth in Assicia - tion with Demethylchlortetracycline. Canad.Med.Ass.J. 86, 168 (1962)

117. Via, W.F. und J.A. Churchill — Relationship of enamel Hypoplasia to abnormal events of gestation and birth. J.Amer.Dent.Ass.59/II,702 (1959)

118. Wallman, I.S. und H.B. Hilton — Tetracycline in Teeth and Bone. Lancet I, 827;847 (1962)

119. Wallman, I.S. und H.B. Hilton — Prematurity, Tetracycline and Oxytetracycline in Tooth Development. Lancet II, 720 (1962)

120. Watson, A.O. — Infantile cerebral palsy. Dent.J.Austr. 27, 6;72;93;(1955)

121. Wegner, H. — Zahnärztliche Befunde bei zu früh geborenen Kindern. Dtsch,zahnärztl.Zschr. 15,359 (1960)

122. Wegner, H. — Über den Kariesbefall der Zähne bei zu früh geborenen Kindern. Dtsch.zahnärztl.Zschr. 16,294 (1961)

123. Weyers, H. — Zur Entstehung der grünen Zähne (Chlorodontie) bei Kindern mit Ikterus gravis. Kinderärztl.Praxis 24/7,289(1956)

124. Weyers, H. — Die infantile Chlorodontie. Zahnärztl.Praxis 14, 133 (1963)

125. Weyers,H. — Über ein Eckzahnzeichen (signum canii) im Milchgebiß als Ausdruck perinataler Entwicklungsstörungen. Dtsch.zahnärztl. Zsch. 4, 296 (1964)

126. Weyman, J. und J.R. Porteous — Discoloration of Teeth possibly Due to Administration of Tetracyclines. Brit.Dent.J.113,51 (1962)

127. Weyman, J. und Porteous, J.R. — Tetracyclin Discoloration and Bands in Human Teeth. Brit.Dent.J. 115, 499 (1963)

128. Weyman, J. und Porteous, J.R. — Tetracyclin Staining of Teeth : A Report of clinical Material. J.Dent.Res. 42, 1111 (1963)

129. Witkop, C.J. und R.O. Wolf — Hypoplasia and Intrinsic Staining of Enamel following Tetracycline Therapy. J.Amer.Med.Ass. 185, 1008 (1963)

130. Zegarelli, E.V., C.R.Denning, A.H. Kutscher, F.Tuoti, P.A. di Sant'Agnese — Tooth Coloration in Cystic Fibrosis. Pediatrics 26, 1050 (1960)

131. Zegarelli, E.V. et al. — Discoloration of Teeth in Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas. I N.Y.State Dent.J.27, 236 (1961)

132. Zegarelli, E.V. — Coloration of Teeth in Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas. II Oral Surg.15,929(1962)

133. Zipkin,J. und R.H. Larsson — Reduced Caries Activity in Offspring of Rats Receiving Tetracycline. J.Dent.Res. 39,724 (1960)

134. Zipkin, J., R.H. Larson, D.P. Rall — Reduced Caries in Offspring of Rats Receiving Tetracycline During Various prenatal and post partum Periods. Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y.State 104, 158 (1960)

Frau Professor Ballowitz möchte ich für ihren freundlichen Rat und ihre Unterstützung, Herrn Professor Harndt für die Überlassung des Themas dieser Arbeit herzlich danken.

Lebenslauf

Als Tochter des Zahnarztes Dr. Richard Seeger und seiner Ehefrau Erika Seeger geb. Rösch wurde ich am 22.Februar 1939 in Eberswalde geboren. Nach 13jährigem Schulbesuch bestand ich im März 1958 die Reifeprüfung an der Gabriele-von-Bülow-Schule in Berlin-Tegel. Im Mai 1958 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Freien Universität Berlin und erhielt die Approbation am 30. Juli 1963. Nach dem Staatsexamen arbeitete ich als Hospitantin an der Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin und bin seit Dezember 1963 in verschiedenen Praxen als Zahnärztin tätig.